

COMUNICACIÓN DE CASOS

SÍNDROME DE KINDLER

Kindler syndrome: a report of a case

Iris Rosbinda Álvarez Montiel

Dermatóloga pediatra, Hospital María Especialidades Pediátricas.

Docente Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras. Tegucigalpa, Honduras.

Resumen

El síndrome de Kindler es un cuadro autosómico recesivo, caracterizado por fotosensibilidad, envejecimiento prematuro, poiquilodermia y propensión al desarrollo de cáncer de piel. Se presenta una paciente de 16 años, procedente del sur de Honduras, hija de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares relevantes y con historia de dermatosis diseminada que afecta la cabeza, el tronco y las extremidades superiores e inferiores. Esta se caracterizaba por la presencia de placas atróficas con telangiectasias, que se exacerbaban ante la exposición al sol, con formación de ampollas, especialmente en el dorso de las manos, y por cicatrices atróficas similares al papel de cigarrillo.

Palabras clave: adermatoglifia; epidermólisis ampollosa; poiquilodermia.

Abstract

Kindler syndrome is an autosomal recessive syndrome characterized by photosensitivity, premature aging, poikiloderma and propensity to develop skin cancer.

Comunicación de casos Síndrome de KINDLER

A sixteen years old patient from southern Honduras, daughter of non consanguineous parents with no family history, is presented. In her first year she developed a dermatosis disseminated to the head, trunk and upper and lower extremities, characterized by atrophic plaques with telangiectasias exacerbated up to blistering when exposed to the sun, especially on the back of hands, with atrophic scars similar to paper cigarette.

Key words: adermatoglyphia; epidermolysis bullosa; poikiloderma.

Contacto del autor: Iris Rosbinda Álvarez Montiel

E-mail: irisrosbinda@yahoo.com.mx

Hospital María Especialidades Pediátricas, Col. Nueva Suyapa, 150 m del Anillo Periférico, Tegucigalpa, Honduras. CP: 11101.

Conflictos de interés: los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Dermatol Pediatr Latinoam (En línea). 2018; 13 (2):77- 89.

Introducción

El síndrome de Kindler (SK) es una genodermatosis autosómica recesiva, caracterizada por la formación de ampollas, fotosensibilidad, fragilidad de la piel y poi quilodermia. El cuadro fue descrito por primera vez por Theresa Kindler en 1954 y posteriormente por Forman et al. en 1989 quienes consideraron estaba conformado por una combinación de enfermedades congénitas, como la epidermolísis ampollosa y una poi quilodermia congénita (síndrome de Rothmund-Thompson), por lo que se lo describió como una poi quilodermia acroqueratósica hereditaria y una epidermolísis ampollosa distrófica.¹ Actualmente se considera un tipo de epidermolísis ampollosa hereditaria.²

Comunicación de casos

Síndrome de KINDLER

Ocurre por una mutación en el gen FERMT1, que codifica la proteína de adhesión Kindlina 1, encargada de la activación de la β -integrina de los queratinocitos, produciendo su envejecimiento prematuro.³

Clínicamente se caracteriza por la fragilidad de la piel y la formación de ampollas acrales presentes desde el nacimiento, atrofia cutánea difusa, la fotosensibilidad que es más prominente durante la infancia y generalmente disminuye después de la adolescencia, hiperqueratosis y la pseudosindactilia¹.

Los pacientes pueden cursar con hipo/anhidrosis, adermatoglifia y distrofia ungueal, así como con hipertrofia gingival, anquiloglosia y estenosis esofágica.^{3,4}

Además, se incrementa el desarrollo de carcinoma espinocelular en piel y en mucosas, comunicándose también a nivel laríngeo.⁴ Existen, a su vez, manifestaciones gastrointestinales (como la colitis, la diarrea y la estenosis anal), estenosis uretrales y alteraciones oculares.^{1,4}

Caso clínico

Presentamos una paciente mestiza de 16 años de edad, procedente de Pespire, Choluteca (sur de Honduras), hija de padres no consanguíneos y sin antecedentes familiares relevantes. Desde su primer año de vida manifestaba cambios de coloración de la piel y tendencia a la formación de ampollas en las manos y los pies ante traumatismos. Al valorarla, se observó una dermatosis diseminada a la cabeza, el tronco y las extremidades, que se caracterizaba por placas poiquilodérmicas (piel atrófica, con manchas hipo e hiperpigmentadas y telangiectasias) y una tendencia a desarrollar eritema en áreas fotoexpuestas (Fotos 1, 2, 3 y 4).

Comunicación de casos

Síndrome de KINDLER

A nivel del dorso de las manos y los pies tenía cicatrices atróficas con superficie lisa, ausencia de dermatoglifos en los pulpejos de las manos y pies, y queratosis punteada en las plantas del pie (Fotos 5, 6, 7 y 8). Además refería xeroftalmia. Hasta el momento no había desarrollado alteraciones esofágicas ni uretrales.

El estudio histopatológico de la piel evidenció epidermis atrófica y en la dermis papilar y reticular se constató homogenización de las fibras de colágeno e incontinencia de pigmento, sugerentes de poiquilodermia (Fotos 9 y 10).



Fotos 1 y 2: Patrón poiquilodérmico con atrofia, máculas hipo-hiperpigmentadas y telangiectasias.

Comunicación de casos
Síndrome de KINDLER



Fotos 3 y 4: Presencia de un ligero eclabión de labio inferior.



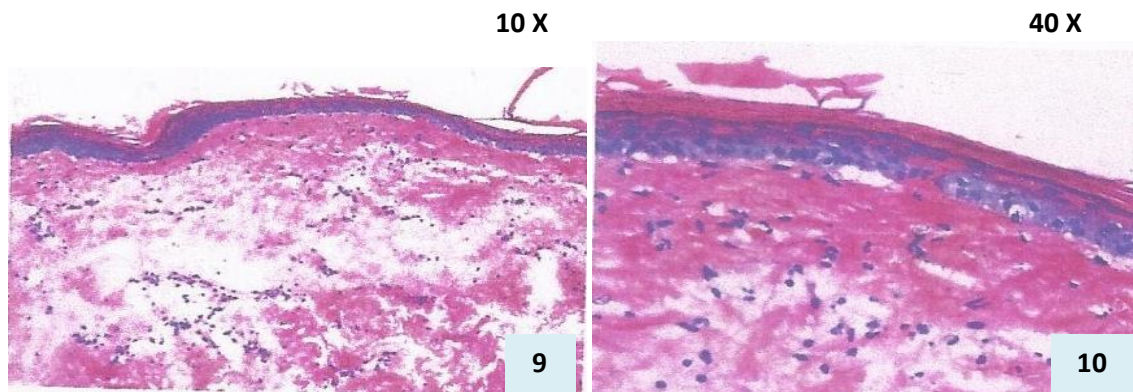
Fotos 5 y 6: Presencia de cicatrices atróficas en "papel de cigarrillo".

Foto 7: Ausencia de dermatoglifos en los dedos de la mano.

Foto 8: Presencia de queratosis punteada en la planta del pie.

Comunicación de casos

Síndrome de KINDLER



Fotos: 9 y 10 Histopatología: atrofia de epidermis, homogenización de las fibras de colágeno e infiltrado linfocitario sin epidermotropismo (H & E, X 10 y X 40, respectivamente).

Discusión

El SK es considerado una genodermatosis dentro de las epidermólisis bullosas hereditarias.⁵ Se caracteriza por la formación de ampollas acrales, fotosensibilidad, poiquilodermia progresiva, cicatrices y atrofia cutánea, incluyendo compromiso de la mucosa gingival, ocular, esofágica, gastrointestinal y urogenital, con mayor riesgo de malignidad mucocutánea.^{1,4,6}

Este síndrome fue descrito por primera vez por Theresa Kindler en 1954. Desde entonces, se han comunicado alrededor de 250 casos a nivel mundial, todos caracterizados por la afección del gen FERMT1 antiguamente llamado Kindlin-1.^{1,4} Este se localiza en el cromosoma 20p12.3, y es un miembro de la nueva familia de proteínas de Kindlinas 1, 2 y 3 (proteínas epiteliales expresadas en la piel, los tejidos periodontales y el colon).

Comunicación de casos Síndrome de KINDLER

Esta proteína participa en la adhesión, polarización, proliferación y migración de los queratinocitos basales y en el anclaje del citoesqueleto de actina a las plataformas de la integrina, especialmente de la $\beta 1$.

En este síndrome los queratinocitos están desorganizados y pierden su arquitectura estructural. La proteína kindlina 1 colocaliza con migfilin y paxilina en las células epiteliales basales de la mucosa oral, favoreciendo la periodontitis en estos pacientes. Inicialmente se la consideró una enfermedad superpuesta entre la epidermolisis ampollosa congénita y la poiquilodermia congénita, pero posteriormente, en 1971, se la definió con el término “poiquilodermia acroqueratósica hereditaria”.^{3, 7,8}

La base genética del SK fue descubierta en 2003, con la identificación del gen FERMT1 o KIND1.

Este codifica una proteína de 677 aminoácidos, llamada kindlina 1, que se expresa en los queratinocitos basales. La pérdida de la kindlina 1 causa defectos en la matriz y, por lo tanto, fragilidad de la piel.^{4,7,8} Los pacientes con SK comparten determinados hallazgos clínicos principales (Tabla 1):

Comunicación de casos

Síndrome de KINDLER

TABLA 1. Hallazgos clínicos principales en SK

1. Ampollas acrales luego de traumatismos menores, que se forman en las primeras semanas de vida y disminuyen con el transcurso del tiempo.
2. Poiquilodermia (atrofia, telangiectasias y pigmentación reticular) progresiva, que se manifiesta inicialmente y de manera más pronunciada en las partes laterales de la cara, el cuello y el dorso de las manos y los pies.
3. Atrofia de la piel, difusa y severa, con apariencia de "*papel de cigarrillo*", algunas veces con cicatrices atróficas y erosiones. Estos hallazgos se destacan más en el abdomen y el dorso de las manos y los pies.
4. Aumento de la fotosensibilidad con formación de ampollas y quemaduras de sol.

Nuestra paciente presentó todos estos hallazgos.

Según la literatura, también se observa estenosis uretral, esofágica, anal, laríngea, fimosis, sindactilia, pseudoainhum, distrofia de las uñas, ectropión del párpado inferior, opacidades corneales, queratodermia palmoplantar, leucoqueratosis oral, periodontitis, carcinoma de células escamosas, hipo/anhidrosis y anomalías esqueléticas (como costillas ausentes o bífidas, y malformaciones mandibulares).^{3,4,9}

Entre las manifestaciones ungueales, se puede encontrar eponiquio prolongado, onicolisis, cambio de coloración amarillenta y líneas transversales y longitudinales^{4,5}.

A su vez, hay una mayor susceptibilidad para desarrollar tumores, como el de Wilms, los de vejiga y el osteoma de cráneo. Las alteraciones neurológicas, hematológicas y endocrinas casi nunca están presentes. Las lesiones cutáneas malignas generalmente se desarrollan después de la cuarta o quinta década de la vida.

Comunicación de casos

Síndrome de KINDLER

También pueden observarse alteraciones oftalmológicas, como ectropión, queratoconjuntivitis o cicatrización conjuntival.^{1,9,10}

Existen criterios clínicos mayores y menores para el diagnóstico de SK^{1,6,11} (Cuadro1).

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome de Kindler.

Mayores	Ampollas acrales Poiquilodermia progresiva Atrofia de la piel Fotosensibilidad aumentada Hiperplasia y/o edema gingival
Menores	Sindactilia Compromiso de mucosas: Uretral, anal, laríngea y estenosis esofágica
Manifestaciones asociadas	Distrofia de uñas Queratodermia palmoplantar Pseudoainhum Eclabión (de labio inferior) Leucoqueratosis de labio Hipo/anhidrosis Anomalías esqueléticas Caries dental / periodontitis Carcinoma de células escamosas
Diagnóstico:	
Certero: 4 criterios mayores	
Probable: 3 criterios mayores y 2 menores	
Posible: 2 criterios mayores y 2 menores, más manifestaciones asociadas.	

Comunicación de casos Síndrome de KINDLER

Al respecto, nuestra paciente cumplió con 4 criterios mayores (ampollas acrales, poiquilodermia, atrofia de la piel y fotosensibilidad) y algunas manifestaciones asociadas, como la queratodermia plantar y el ectropión de labio, por lo que se pudo realizar un diagnóstico de certeza.

En la histopatología, las lesiones cutáneas evidencian epidermis atrófica con degeneración vacuolar de la capa basal e incontinencia pigmentaria, además de presentarse cuerpos coloides o queratinocitos apoptóticos en la epidermis. En la dermis papilar suele haber degeneración de las fibras elásticas.^{3,4,6,9}

Los diagnósticos diferenciales son amplios y variados. En cuanto a la clínica, la fotosensibilidad es importante en el SK, mientras que se encuentra ausente en el síndrome de Weary. Además, el primero es de herencia autosómica recesiva, mientras que el segundo es autosómico dominante. También el SK se distingue por la poiquilodermia progresiva en las áreas flexurales, asociada a bandas escleróticas, esclerosis palmoplantar, calcinosis cutis y mala dentición.³

En relación con el síndrome de Rothmund - Thomson o poiquilodermia congénita, la entidad es de herencia autosómica recesiva y se caracteriza por fotosensibilidad, poiquilodermia generalizada, hiperqueratosis de palmas y plantas, zonas semi-alopécicas en el cuero cabelludo, microdoncia, distrofia ungueal, microcefalia, hipogonadismo y raramente retraso mental.

Las lesiones cutáneas se manifiestan con placas eritematosas y/o edematosas, y algunas ampollas.

Comunicación de casos Síndrome de KINDLER

Entre las anomalías oftalmológicas, se observa cataratas, glaucoma, atrofia corneal, escleras azules y exoftalmos. Se puede constatar ausencia del radio, estatura corta, contracturas articulares y cambios quísticos en los huesos largos.

Dentro de los otros diagnósticos diferenciales, se menciona la epidermólisis ampollosa simple recesiva ligada al X, el xeroderma pigmentoso, la disqueratosis congénita y la dermatopatía pigmentosa reticulada.^{3,6,9,11}

Nuestra paciente clínicamente tuvo 4 criterios mayores y algunas manifestaciones asociadas que posibilitaron el diagnóstico definitivo de SK. Actualmente se encuentra bajo control dermatológico y oftalmológico, ya que no ha presentado otras complicaciones graves, propias de la enfermedad.

Comunicación de casos Síndrome de KINDLER

Bibliografía

1. Suman N, Kaur S, Kaur S, Sarangal V. Kindler's syndrome: a rare case report. *Contemp Clin Dent*. 2014; 5: 217-20.
2. Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the Third International Consensus Meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:931-50.
3. Kapoor S. Kindler Syndrome: a close mimic of dyskeratosis congenita and the need to distinguish the two clinical entities. *Oman Medical Journal*. 2014; 29:147.
4. Almeida HL Jr, Goetze FM, Fong K, Lai-Cheong JE, McGrath J. Is adermatoglyphia and additional feature of Kindler syndrome? *An Bras Dermatol*. 2015; 90: 592-3.
5. Dobrev HP, Vutova NI. Nailfold capillaroscopic changes in Kindler syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. 2015; 4:214-6.
6. Yazdanfar A, Hashemi B. Kindler syndrome: report of three cases in a family and a brief review. *Int J Dermatol*. 2009; 48:145-9.
7. Lanschuetzer CM, Muss WH, Emberger M, Pohla-Gubo G, Klausegger A, Bauer JW, et al. Characteristic immunohistochemical and ultrastructural findings indicate that Kindler's syndrome is an apoptotic skin disorder. *J Cutan Pathol*. 2003; 30: 553-60.

Comunicación de casos
Síndrome de KINDLER

8. Gao Y, Bai JL, Liu XY, Qu YJ, Cao YY, Wang JC, et al. A novel large deletion mutation of FERMT1 gene in a Chinese patient with Kindler syndrome. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2015; 16:957-62.
9. Maheshwari A, Dhaked DR, Mathur DK, Bhargava P. Kindler syndrome with palmoplantar hyperhidrosis and blonde hair. *Indian Dermatol Online J*. 2015; 6:330-2.
10. Has C, Castiglia D, del Rio M, Diez MG, Piccinni E, Kiritsi D, Kohlhase J, et al. Kindler syndrome: extension of FERMT1 mutational spectrum and natural history. *Human Mutat*. 2011; 32:1204-12.
11. Ashton S. Kindler syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29:116-21.